

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication : 2 778 847

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : 98 06415

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 9/10, A 61 K 6/00

①② DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 20.05.98.

③③ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : PERRAUD JEAN PIERRE — FR.

⑦② Inventeur(s) : PERRAUD JEAN PIERRE.

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 26.11.99 Bulletin 99/47.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ IMPLANT INJECTABLE EN SOUS GINGIVAL RESORBABLE, CONSTITUE DE MICROSPHERES A
LIBERATION PROLONGEE ET CHARGEES EN PRINCIPES ACTIFS ET EN SUSPENSION DANS UN GEL
VECTEUR.

⑤⑦ Implant injectable en sous - gingival.

L'invention concerne un implant injectable indiqué en
parodontologie et plus généralement tous les soins de chi-
rurgie dentaire désinfection, comblement des poches paro-
dontaes, restructuration et reconstitution du sillon gingival
et de l'attache épithéliale (activité fibrosante de l'implant).

L'implant est constitué de microsphères de PGLA ou de
PLA cristalline chargées en principes actifs de type antisepti-
que ou antibiotique.

Les microsphères sont bio - résorbables en une période
de 6 mois à 1 an et sont en suspension dans un gel vecteur
d'acide hyaluronique ou de silice colloïdale également bio-
résorbable en 3 mois.

FR 2 778 847 - A1



La présente invention concerne un implant injectable en sous gingival résorbable en un temps déterminé .

Le domaine d'utilisation de cet implant est la parodontologie et plus généralement tous les soins de chirurgie dentaire et le comblement des poches parodontales ou pyorées alvéo-dentaires . L'implant doit permettre la restructuration et la reconstruction du sillon gingival et de l'attache épithéliale et , par son effet fibrosant , la mise en place d'un faisceau de fibres secondaires en soutien du ligament parodontal et de la ligne amélo-cémentaire . L'implant pourra également colmater voire remplacer le ciment .

L'implant injectable est constitué de microsphères bio-résorbables en une période de 6 mois à 1 an et en suspension dans un gel également bio-résorbable en 3 mois . Les microsphères contiennent un ou plusieurs principes actifs de type antiseptique : hexétidine , acide propionique , chlorhexidine , hexamidine ou de type antibiotique : macrolides , spiramicine cycline , métronidazole . Le rôle des principes actifs de type antiseptique ou antibiotique est , en se libérant lentement au fur et à mesure de la bio-dégradation des microsphères , de stopper toute prolifération bactérienne et partant , de maintenir un environnement parodontal sain .

La dégradation des microsphères de polymères biodégradables de type copolymère d'acide lactique - co-glycolique (PLGA) en milieu biologique se fait par un mécanisme chimique d'hydrolyse non spécifique . Les produits de cette hydrolyse sont ensuite métabolisés puis catabolisés par le corps humain . L'hydrolyse chimique du PLGA est complète .

Les matières premières entrant dans la préparation de cet implant , appartiennent à la famille des bio-matériaux d'origine végétale , minérale ou bio-génétique . Les microsphères sont réalisées à partir de deux copolymères d'acide lactique - co-glycolique (PLGA) : Poly (D,L-Lactide-co glycolide) 50:50 Resomer® RG 502 et Poly (D,L-Lactide-co-glycolide) 75:25 Resomer® RG756 . Le PLA cristallin peut également être utilisé .

Les caractéristiques et les avantages du produit sont la facilité d'utilisation ; la seringuabilité du produit ; la bio-disponibilité et résorbabilité contrôlée des microsphères de PLGA comme celle du gel vecteur ; l'efficacité renforcée des microparticules de PLGA à libération contrôlée quant à leur effet désinfectant , comblant , fibrosant et restructurant au niveau de la ligne amélo-cémentaire ; le caractère naturel du produit par sa formulation d'origine végétale , minérale et bio - génétique excluant tout risque d'allergénicité préalable .

Les microsphères de PLGA à libération prolongée incorporées dans un gel de hyaluronates ou de silice colloïdale proposent une alternative naturelle aux traitements des parodontopathies avec

déchaussement des dents par rapport aux traitements classiques : extraction dentaire , c rail , gor tex, implant suédois etc ... souv nt dec vants .

Une technique de fabrication des micro-particules à libération prolongée incorporées dans un gel de hyaluronates ou de silice colloïdale a été retenue . Il s'agit de la technique de coacervation simple par ajout d'un second polymère au PLGA . Cette méthode consiste à disperser le principe actif retenu : antiseptique ou antibiotique dans une solution de polymère de type PLGA préalablement dissout dans une solution d'acétate d'éthyle et à introduire un second polymère de type huile de silicone qui fait coacerver le polymère autour du principe actif sous forme d'un enrobage continu jusqu'à la formation de microsphères . Le coacervat est ensuite dispersé dans un bain d'heptane afin de durcir les microsphères par extraction du solvant organique et solubilisation de l'huile de silicone . Une filtration permet de récupérer les microsphères .

La méthode de coacervation simple permet d'obtenir des microsphères bien individualisées de taille comprise entre 20 et 100µm, avec une valeur moyenne de 50µm .

Les microsphères de PLGA sont incluses dans un gel physiologique stérile et apyrogène dosé à 0,8% d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire (sel de sodium) . La teneur en hyaluronate de sodium est (2.5.22) ou de silice colloïdale à 5 % . Ce gel est utilisé uniquement comme vecteur afin de maintenir les microsphères en suspension . Il est résorbable en 3 mois environ , ce qui permet aux microsphères de PLGA à libération prolongée de réaliser lentement leur effet restructurant et fibrosant .

Les différents essais de seringuabilité du produit fini (microsphères de PLGA dans un gel physiologique d'acide hyaluronique à 0,8%) ont déterminé une viscosité suffisante du gel lui permettant de passer dans une aiguille de taille gauge 26 à gauge 30 et de préférence gauge 28 .

Les microsphères de PLGA peuvent également être incluses dans un gel physiologique stérile et apyrogène dosé à 5% de silice colloïdale . Partiellement résorbable à 3 mois la silice colloïdale possède la remarquable propriété - en se déshydratant - de former autour de la ligne amélocémentaire un véritable ciment protecteur et , partant , de bloquer toutes migrations bactériennes au niveau du sillon gingival dont elle assure la reconstruction .

Les deux gels décrits plus haut garderont leur bonne viscosité si le pourcentage de microsphères de PLGA dans les gels est de 5% à 40% et de préférence de 7% à 25% .

Le produit fini a été testé sur le lapin et le rat afin de s'assurer de la non toxicité du produit et également afin de vérifier les périodes de résorbabilité du gel (3 mois) et des microsphères (6 mois à 1 an) .

le PLGA dans une solution d'acétat d'éthyle et à introduire un second polymère de type huile de silicone fait coacervier le polymère sous forme de microsphères. Le coacervat est ensuite dispersé dans un bain d'heptane afin de durcir les microsphères par extraction du solvant organique et solubilisation de l'huile de silicone. Une filtration permet de récupérer les microsphères.

La méthode de coacervation simple permet d'obtenir des microsphères bien individualisées de taille comprise entre 20 et 100µm, avec une valeur moyenne de 50µm.

Les microsphères de PLGA sont incluses dans un gel physiologique stérile et apyrogène dosé à 0,8% d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire (sel de sodium). La teneur en hyaluronate de sodium est (2.5.22). Ce gel est utilisé uniquement comme vecteur afin de maintenir les microsphères en suspension. Il est résorbable en 3 mois environ, ce qui permet aux microsphères de PLGA à libération prolongée de réaliser lentement leur effet restructurant et fibrosant.

Les différents essais de seringuabilité du produit fini (microsphères de PLGA dans un gel physiologique d'acide hyaluronique à 0,8%) ont déterminé une viscosité suffisante du gel lui permettant de passer dans une aiguille de taille gauge 26 à gauge 30 et de préférence gauge 28.

Les microsphères de PLGA peuvent également être incluses dans un gel physiologique stérile et apyrogène dosé à 5% de silice colloïdale. Partiellement résorbable à 3 mois la silice colloïdale possède la remarquable propriété - en se déshydratant - de former autour de la ligne amélo-cémentaire un véritable ciment protecteur et, partant, de bloquer toutes migrations bactériennes au niveau du sillon gingival dont elle assure la reconstruction.

Les deux gels décrits plus haut garderont leur bonne viscosité si le pourcentage de microsphères de PLGA dans les gels est de 5% à 40% et de préférence de 7% à 25%.

Le produit fini a été testé sur le lapin et le rat afin de s'assurer de la non toxicité du produit et également afin de vérifier les périodes de résorbabilité du gel (3 mois) et des microsphères (6 mois à 1 an).

REVENDICATIONS

1) Implant injectable destiné à traiter les parodontopathies ponctuelles ou chroniques : poches parodontales ou pyorées alvéo-dentaires notamment, permettant la reconstruction du sillon gingival et de l'attache épithéliale et la mise en place - par son effet fibrosant - d'un faisceau de fibres secondaires en soutien du ligament parodontal et de la ligne amélo-cémentaire, caractérisé en ce qu'il est constitué de microsphères bio-résorbables de polymères de type copolymère d'acide lactique-coglycolique (PGLA) : Poly (D,L - Lactide-coglycolide) Resomer RG 502 et RG 756 en suspension dans un gel physiologique à 0,8% d'acide hyaluronique ou dans un gel physiologique à 5% de silice colloïdale.

2) Implant selon la revendication 1 caractérisé en ce que les microsphères sont constituées de polymères biodégradables de type copolymère d'acide lactique-coglycolique (PGLA) coacervé.

3) Implant selon la revendication 1 caractérisé en ce que la proportion de microsphères dans le gel est de 5% à 40% et de préférence de 7% à 25%.

4) Implant selon la revendication 1 caractérisé en ce que les microsphères sont bio-résorbables en une période de 6 mois à 1 an.

5) Implant selon la revendication 1 caractérisé en ce que le gel vecteur inclut principalement comme agent de gélification le hyaluronate de sodium titré à 0,8%.

6) Implant selon la revendication 1 caractérisé en ce que la taille des microsphères soit comprise entre 20 μ m et 100 μ m avec une valeur moyenne de 50 μ m permettant une bonne seringuabilité du produit fini et un passage dans une aiguille de taille gauge 26 à gauge 30 et de préférence gauge 28.

7) Implant selon la revendication 1 caractérisé en ce que les microsphères contiennent un ou plusieurs principes actifs de type antiseptique: hexetidine, acide propionique, chlorhexidine, hexamidine ou de type antibiotique: macrolides, spiramicine, cycline, metronidazole.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 562793
FR 9806415

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
T	WO 98 56431 A (FESSI HATEM ;ASIOUS JEROME (FR); GOUCHET FRANCK (FR); LAGLENNE BENE) 17 décembre 1998 * page 5, ligne 1 - ligne 17 *	1-7
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 338 (C-0965), 22 juillet 1992 -& JP 04 099725 A (SUNSTAR INC;OTHERS: 01), 31 mars 1992 * abrégé *	1-7
A	-& DATABASE WPI Section Ch, Week 9219 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A05, AN 92-157313 XP002091152 & JP 04 099725 A (BIOMATERIAL UNIVERSE KK ET AL) * abrégé *	1-7
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K A61L
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
26 janvier 1999		Boulois, D
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 562793
FR 9806415

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 017, no. 355 (C-1079), 6 juillet 1993 -& JP 05 049692 A (TAKI CHEM CO LTD;OTHERS: 01), 2 mars 1993 * abrégé *	1-7
A	-& DATABASE WPI Section Ch, Week 9314 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A23, AN 93-111926 XP002091153 & JP 05 049692 A (TAKI CHEM CO LTD ET AL) * abrégé *	1-7
A	-& CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 24, 14 juin 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 241020, YOKOTA M. ET AL: "Polymers of lactic acid and glycolic acid for periodontosis treatment" XP002091151 * abrégé *	1-7
A	US 5 059 123 A (JERNBERG GARY R) 22 octobre 1991 * colonne 3, ligne 55 - colonne 4, ligne 62 * * colonne 5, ligne 35 - ligne 56 * * colonne 6, ligne 40 - ligne 58 *	1-7
A	EP 0 263 490 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD) 13 avril 1988 * page 6; exemple 10 *	1-7
A	EP 0 633 020 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 11 janvier 1995 * colonne 7, ligne 18 - ligne 33 * * colonne 22; exemple 2 *	1-7
-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
26 janvier 1999		Boulois, D
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1
EPO FORM 1503 03.02 (P04C13)

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP 0 784 985 A (YAMANOUCI PHARMA CO LTD) 23 juillet 1997 * page 12; exemple 8 * ---	1-7
A	WO 97 44016 A (KIM JEE HYANG ; PAI CHAUL MIN (KR); SEO MIN HYO (KR); CHOI IN JA (K) 27 novembre 1997 * page 25; tableau 1 * * page 28; tableau 2 * -----	1-7
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
26 janvier 1999		Boulois, D
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou amorce-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		